

PATENT APPLICATION
DOCKET NO. T8345.NP

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

| | | |
|-------------|---|---|
| APPLICANT: | WeiHong Xiong | CERTIFICATE OF DEPOSIT UNDER 37 C.F.R. § 1.8 I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as First Class Mail, postage prepaid, under 37 C.F.R. § 1.8 on the date indicated below and is addressed to Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231. <u>Vanessa Montgoye</u> Secretary <u>9-7-01</u> Date of Deposit |
| SERIAL NO.: | 60/249,380 | |
| FILED: | 11/16/2000 | |
| FOR: | TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM FOR ALKALOIDS OF ACONITUM SPECIES | |
| ART UNIT: | | |
| EXAMINER: | | |
| DOCKET NO.: | T8345.NP | |

STATEMENT OF RELEVANCE UNDER 37 C.F.R. §1.98(a)(3)

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir/Madam:

Please find, pursuant to 37 C.F.R. §1.98(a)(3), a concise Statement of Relevance for the publication listed below.

Assistant Commissioner for Patents
June 26, 2001
Page 2

CN 1,074,117A

This Chinese patent is relevant to the present patent application in that it discloses a transdermal lappaconitine formulation which requires Azone or DMSO as a penetration enhancer, and which has an aluminum foil backing layer, a drug reservoir layer, a rate controlling layer, a pressure sensitive adhesive layer and release liner layer. The patch contains between 12 -15 mg of lappaconitine and achieves an analgesic effect equivalent to a lappaconitine injection after about 12 hours of administration.

The above statements are believed to fully comply with the requirements of 37C.F.R. §1.98(a)(3). The Examiner is invited to contact the applicant in the event that there is any deficiency found therein.

DATED this 27th day of June, 2001.

Respectfully submitted,


WEIHONG XIONG

H:\FILES\TB000\TB345\IDS Statement of Relevance.wpd

(19)中华人民共和国专利局

[11]公开号 CN 1074117A



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92100233.5

[51] Int.Cl⁵

[43] 公开日 1993年7月14日

A61K 9/70

[22]申请日 92.1.10

[71]申请人 福州金山制药厂

地址 350002 福建省福州市洪山桥空军福州医
院内

[72]发明人 戴建平 安一明 蒋晓明 徐金星

[74]专利代理机构 福建省专利服务中心
代理人 田志平

说明书页数: 7 附图页数: 1

[54]发明名称 高乌甲素贴片的配方及制法

[57]摘要

本发明属于膜控释型经皮给药制剂高乌甲素贴片的配方与制备工艺。该制剂包括有保护层、压敏胶层、控释层、贮药库胶层及背衬层。当投药后能在短时间内达到有效治疗的血药浓度,随后由于控释(膜)层的作用药物以恒速进入体内产生类似于静脉滴注的稳态血药浓度。投药 12 小时内本贴片制剂与高乌甲素注射剂有同等效果。对其它顽固性疼痛(风湿痛、头痛)效果更为显著。该制剂稳定性可达 2 年之久。

<04>

(BJ)第1456号

权 利 要 求

1. 一种膜控释型经皮给药制剂，其特征在于该制剂为5层结构的高乌甲素贴片，它由硅化防粘纸保护层、内含高乌甲素药物的压敏胶层、采用乙烯——醋酸乙烯共聚物膜作控释膜的控释层、内含高乌甲素药物的贮药库胶层和铝箔背衬层构成，每贴（片）制剂含高乌甲素为12~15mg。

2. 用于配制权利要求1所述的高乌甲素贴片的配方，其特征在于该配方包括：压敏胶层配方、贮药库胶层配方以及这两层中高乌甲素含量比例，其中：

2.1. 所述的压敏胶层与贮药库胶层中高乌甲素含量比例为，压敏胶层中高乌甲素含量：贮药库胶层中高乌甲素含量- 3~5 : 4~6，

2.2. 所述的压敏胶层配方为，低——聚异丁烯：高——聚异丁烯：矿物油- 7 : 6 : 11，高乌甲素用量为基质重量的16.5~16.7%，皮肤促渗剂用量为基质重量的7.9~8.0%，

2.3. 所述的贮药库胶层配方为，低——聚异丁烯：高——聚异丁烯：矿物油- 4 : 6 : 10，高乌甲素用量为基质重量的15%，皮肤促渗剂用量为基质重量的8%，

2.4. 上述各种配方中所述的基质是指由低——聚异丁烯、高——聚异丁烯和矿物油三种成份组成的基质。

3. 用于制备（作）权利要求1和权利要求2所述的高乌甲素贴片的工艺方法，其特征在于该工艺方法包括：压敏胶配制、

贮药库胶配制、高乌甲素贴片各层(压敏胶层、贮药库胶层、控释层)制备(作)、制带及合带、制片工艺,其中:

3.1. 所说的压敏胶配制工艺为:

A). 按上述压敏胶层配方的量,取适量的低——聚异丁烯和高——聚异丁烯置入密封容器中,并按这两种聚异丁烯总量:氯仿-1:10的量加入适量的氯仿,密封搅拌浸泡至完全溶解制成透明的压敏胶胶体液,

B). 按上述压敏胶层配方的量,取适量的高乌甲素混悬于蒸馏水中,振荡,再加入按高乌甲素的用量:氯仿-1:13~17的量确定三次萃取时氯仿的总用量,用氯仿进行三次萃取,萃取后加入适量的无水硫酸钠至脱水完全,合并三次萃取液,

C). 按上述压敏胶层配方的量向所得的三次萃取液中加入适量的矿物油和适量的皮肤促渗剂,混合均匀后加到上述所得的压敏胶胶体液中去,再向其中加入适量的氯仿以保证涂布时粘度适宜,密封搅拌均匀制得压敏胶,

3.2. 所说的贮药库胶配制工艺为:各种原料用量均按上述贮药库胶层配方取量,氯仿用量按上述“压敏胶配制工艺”中的相应比例取量,贮药库胶配制工艺采用与上述“压敏胶配制工艺”相同的工艺配制,

3.3. 所说的压敏胶层和压敏胶带的制备(作)工艺为:将上述所制得的压敏胶均匀涂布在硅化防粘纸上形成厚度为40~60 μm 的压敏胶层,即制成压敏胶带,

3.4. 所说的贮药库胶层和贮药库胶带的制备(作)工艺为:将上述所制得的贮药库胶均匀涂布在铝箔背衬层上形成厚度

为35~65 μm 的贮药库胶层，即制成贮药库胶带，

3.5、所说的控释层的制备(作)工艺为：

A)、取乙烯——醋酸乙烯共聚物加入氯仿，并加热通流至完全溶解，将溶解的乙烯——醋酸乙烯共聚物制成膜厚度为30 μm 的乙烯——醋酸乙烯共聚物膜，

B)、将制好的乙烯——醋酸乙烯共聚物膜平整的贴敷在贮药库胶带的贮药库胶层面上，

3.6、所说的含带、制片工艺为：将压敏胶带上无硅化防粘纸的一面与贮药库胶带上控释膜的一面相贴敷，再制成含高乌甲素量为12~15 mg/贴(片)的成品，

4、根据权利要求1和权利要求2的高乌甲素贴片的配方，其特征在于所述的低——聚异丁烯是平均分子量为40000的聚异丁烯，高——聚异丁烯是平均分子量为1270000的聚异丁烯，

5、根据权利要求1和权利要求2的高乌甲素贴片的配方，其特征在于所述的皮肤促渗剂可采用氮酮或二甲基亚砜或低级醇类，

6、根据权利要求1和权利要求2的高乌甲素贴片的配方，其特征在于所述的矿物油可采用液体石蜡，

高乌甲素贴片的配方及制法

本发明属于膜控释型持续释放经皮给药制剂的配方及制备，该制剂特别适于作长效镇痛之用。

由于研制新药需耗资巨大，投产日益困难，因此从已有的药物通过改变剂型和给药途径以达到新的治疗目的，减少药物的毒副作用，使之疗效更为理想已成为药学研究十分重要的课题，这也是新药开发的又一途径。六十年代初发展起来的透皮治疗系统 (Transdermal Therapeutic System 简称TTS) 就是一种新的给药途径。由于这类制剂较针剂、片剂优越，具有释药时间长、作用持久、恒速释药及使用方便等特点，因此发展很快。在国外已有“硝酸甘油、可乐定”等一些透皮控释制剂出现，近年来国内也有一些类似的制剂出现，经使用都得到较满意的效果。

本发明的目的在于研制出一种具有长效镇痛作用，又无需注射或内服的可持续释放药物的高乌甲素贴片的配方及其制备(作)方法。

为使本发明的高乌甲素贴片在使用时，能够产生类似于静脉滴注的稳态血药浓度效果，所以本发明采用了控释膜的经皮给药制剂的技术解决方案，使药物受控释膜的控制能够恒速进入体内，以维持稳态的血药浓度，从而产生持久的镇痛作用。本发明具体包括：高乌甲素贴片构成、配方、制作工艺，现分述如下：

一、本发明的高乌甲素贴片构成为：5层结构，其中：(1)第一层为保护层，采用硅化防粘纸，无药理作用，使用时撕去，

(2)第二层为压敏胶层，内含高乌甲素药物，其作用是粘附在皮肤上，并使其中所含的高乌甲素药物可迅速通过皮肤进入而达到有效治疗的血药浓度，在短时间内产生药效，第三层为控释层（即控释膜），起膜控释作用，也就是当压敏胶层中的药物通过皮肤进入而达到有效治疗的血药浓度后，在控释膜（层）下面的贮药库胶层内的高乌甲素药物通过本层（控释膜）恒量恒速地迁移至压敏胶层，之后经皮肤进入血液，以保持血药浓度处于相对平稳状态（类似于静脉滴注给药），(4)第四层为贮药库胶层，内含有可维持平稳血药浓度达到设计天数所需的药量的高乌甲素，(5)第五层为背衬层，采用铝箔，起支撑无药理作用。

二、本发明高乌甲素贴片配方包括：压敏胶层配方、贮药库胶层配方以及这两层中高乌甲素量的比例，其中：

1、压敏胶层与贮药库胶层中高乌甲素含量比例为：

压敏胶层中高乌甲素含量：贮药库胶层中高乌甲素含量-
3 ~ 5 : 4 ~ 6 .

2、压敏胶层配方为：

低——聚异丁烯：高——聚异丁烯：矿物油- 7 : 6 : 11 .
高乌甲素用量为基质重量的16.5 ~ 16.7 %，皮肤促渗剂
用量为基质重量的7.9 ~ 8.0 % .

3、贮药库胶层配方为：

低——聚异丁烯：高——聚异丁烯：矿物油- 4 : 6 : 10 .
高乌甲素用量为基质重量的15 %，皮肤促渗剂用量为基质重量的8 % .

4、上述各配方中：所述的基质是指由低——聚异丁烯、高

——聚异丁烯和矿物油三种成分组成的基质，所述的皮肤促渗剂采用氮酮或二甲基亚砷或低级醇类，所述的矿物油采用液体石蜡，所述的低——聚异丁烯是平均分子量为40000的聚异丁烯，所述的高——聚异丁烯是平均分子量为1270000的聚异丁烯。

三、本发明制备(作)工艺方法：该工艺方法包括：压敏胶配制、贮药库胶配制、高乌甲素贴片各层的制备(作)及合带等工艺，现分述如下：

1. 压敏胶配制：

(1)、按上述压敏胶层配方的量，取一定量的低——聚异丁烯和高——聚异丁烯置入密封容器中，并按这两种聚异丁烯总量：氯仿-1：10的量加入适量的氯仿，密封搅拌浸泡至完全溶解制成透明的压敏胶体液备用。

(2)、按上述压敏胶层配方的量，取适量的高乌甲素混悬于蒸馏水中，振荡，再加入按高乌甲素的用量：氯仿-1：13~17的量确定三次萃取时氯仿的总用量，并将这些氯仿分成三次萃取使用，三次萃取后加入适量的无水硫酸钠至脱水完全，合并三次萃取液备用。

(3)、按上述压敏胶层配方的量向所得的三次萃取液中加入适量的矿物油和适量的皮肤促渗剂，混合均匀后加到上述所得的压敏胶体液中去，再向其中加入适量的氯仿以保证涂布时粘度适宜，密封搅拌均匀即制得压敏胶。

2. 贮药库胶配制：

各种原料用量均按贮药库层配方取量，氯仿用量按“压敏胶

配制”工艺中的比例取量，各道工艺与“压敏胶配制”工艺相同，最后制得贮药库胶。

3. 涂布压敏胶层制压敏胶带：

将上述所制得的压敏胶均匀涂布在硅化防粘纸上形成厚度为 $40 \sim 60 \mu\text{m}$ 的压敏胶层，即制成压敏胶带。

4. 涂布贮药库胶层制贮药库胶带。

将上述制得的贮药库胶均匀涂布在铝箔（背衬层）上形成厚度为 $35 \sim 65 \mu\text{m}$ 的贮药库胶层，即制成贮药库胶带。

5. 制控释层（即控释膜）：

(1)、取乙烯——醋酸乙烯共聚物加入氯仿，并加热回流至完全溶解，将溶解后的乙烯——醋酸乙烯共聚物制成膜厚度为 $30 \mu\text{m}$ 的乙烯——醋酸乙烯共聚物膜，即控释膜。

(2)、将制好的乙烯——醋酸乙烯共聚物膜（即控释膜）平整的贴敷在贮药库胶带的贮药库胶层面上。

6. 合带与制片：将压敏胶带上无硅化防粘纸的一面与贮药库胶带上有控释膜的一面相贴敷，制成半成品，再制成每贴（片）含高乌甲素量为 $12 \sim 15 \text{mg}$ 的高乌甲素贴片成品。

至此，本发明达到了预期的目的。按照本发明技术方案制成的高乌甲素贴片是一种皮肤吸收膜控释透皮治疗剂。经福建省立医院、福建医学院附属协和医院及中国人民解放军空军福州医院等单位共259例的临床验证，其结果表明高乌甲素贴片中的药物经皮肤吸收进入血液达到有效浓度，经过一定的时间后药物在控释膜的作用下，以恒速进入体内产生类似静脉滴注的稳态血药浓度，在投药12小时内高乌甲素贴片制剂与高乌甲素注射剂具有同等效果，在12小时至72小时内高乌甲素贴片对疼

痛强度的改善以及镇痛的总有效率达90~92.7%明显优于高乌甲素注射剂的总有效率仅35%，这说明本发明的高乌甲素贴片具有长效镇痛的特点。而且在上述临床验证的结果得知：对手术后疼痛显效为42.2%，总有效率为87.8%，对肿瘤疼痛显效36.8%，总有效率为89.5%，其它疼痛如头痛等显效56.1%，总有效率为92.7%，无成瘾性和明显副作用。特别对中、小手术、肿瘤疼痛具有较好长效镇痛作用，对感冒发热引起的肌肉酸痛及其它顽固性疼痛例如风湿痛、头痛等的镇痛作用更为显著。本发明的高乌甲素贴片经稳定性试验：光照、空气、低温、湿度、室温贮存试验和低温考察法试验证明其有较好的稳定性。用薄层色谱法检验经低温考察三个月后的样品，未检出分解物质，这表明本发明的高乌甲素贴片的主药物质稳定。据美国FDA，经上述稳定性考察方法，药物在三个月内无变化，可认为本发明的高乌甲素贴片在三年内是稳定的。

附图是本发明的高乌甲素贴片构成示意图，其中的“1”表示保护层（硅化防粘纸），“2”表示压敏胶层，“3”表示控释层（控释膜），“4”表示贮药库胶层，“5”表示背衬层（铝箔）。

实施例1、本例为每贴（片）含高乌甲素为12mg的高乌甲素贴片的实施例，其配方按（表1：）实施，其制备方法按上述技术解决方案实施，制成1000贴（片），每贴约3.8cm²，含高乌甲素量为12mg/贴（片）。

实施例2、本例为每贴（片）含高乌甲素为15mg的高乌甲素贴片的实施例，其配方按（表2：）实施，其制备方法按上

述技术方案实施，制成1000贴(片)，每贴约3.8 cm²，
含高乌甲素量为15 mg / 贴(片)。

| (表1:) | 压敏胶层 | 贮药库胶层 |
|---------|---------|---------|
| 高乌甲素 | 6.86 克 | 5.14 克 |
| 低——聚异丁烯 | 12.0 克 | 6.85 克 |
| 高——聚异丁烯 | 10.29 克 | 10.28 克 |
| 液体石蜡油 | 18.87 克 | 17.13 克 |
| 氮 酮 | 3.25 克 | 2.74 克 |

| (表2:) | 压敏胶层 | 贮药库胶层 |
|---------|---------|---------|
| 高乌甲素 | 8.57 克 | 6.43 克 |
| 低——聚异丁烯 | 15.0 克 | 8.57 克 |
| 高——聚异丁烯 | 12.86 克 | 12.86 克 |
| 液体石蜡油 | 23.57 克 | 21.43 克 |
| 二甲亚砜 | 4.06 克 | 3.43 克 |

将上述实施例1、2制得的高乌甲素贴片与高乌甲素注射液
进行临床应用对比如下：

(1)、试验组1：高乌甲素贴片15 mg / 贴(即实施例2)

两贴，试验组2：高乌甲素贴片12 mg / 贴（即实施例1）两贴，将其贴于两耳后无发处，单次给药，保留72小时，同时肌注生理盐水2毫升。

(2)、对照组：无高乌甲素空白贴片两贴贴于两耳后无发处，保留72小时，同时肌注高乌甲素注射液2 ml : 4 mg。

经上述试验组与对照组临床对比试验得知：在0~12、24~48、72小时三个时间区段内，高乌甲素贴片剂量24 mg / 次（即实施例1二贴）和30 mg / 次（即实施例2二贴）两种剂量对手术后疼痛的镇痛显效率和总有效率无显著差异，两个不同剂量组（试验组1、2）在0~12小时内其镇痛总效率与对照组比较也无显著差异，说明经皮吸收后两种剂量的试验组都可达到注射剂的同等效果。12小时后至72小时，两个试验组1、2对疼痛强度的改善以及镇痛总效率为90.57~92.86% 优于注射剂（对照组）总效率为41.16~45.1%，说明两试验组1、2具有长效特点。其中24 mg / 次（实施例1）组和30 mg / 次（实施例2）组镇痛起效时间分别为 1.58 ± 0.49 小时， 1.62 ± 0.51 小时，作用维持时间分别为 71.41 ± 0.63 小时， 70.13 ± 0.49 小时。

说明书附图

